

## ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА

С. Г. Инге-Вечтомов

*Кафедра генетики и селекции С.-Петербургского государственного  
университета*

**Ecological genetics: theory and practice**

*S. G. Inge-Vechtomov*

*Department of Genetics and Breeding, St. Petersburg State University*

This introductory paper is showing the main questions which were disputed at the first scientific school on ecological genetics in St. Petersburg State University (June 22–27, 1998). Here we propose a definition of ecological genetics as a science studying interaction of genetic processes and ecological relations. This approach opens possibilities for application of quantitative methods of genetics to the problems of ecology. The main fields of ecological genetics and its applications are under discussion.

Общепринято определение экологии как науки об отношениях организмов с окружающей средой (аутэкология), а также с другими организмами (синэкология), составляющими часть этой среды. До сих пор в экологических исследованиях, к сожалению, мало используют методы генетики, сделавшей биологию в начале XX в. точной наукой, а позже обеспечившей развитие современной биотехнологии. Уже в 60-х гг. было сформулировано понятие об экологической генетике как о генетике популяций в природных условиях (Е. Б. Форд). С тех пор расширилась область экологии. Расширилась и сфера применения генетики [4, 5].

Сегодня экологическая генетика как фундаментальная биологическая дисциплина — это область знания, исследующая взаимовлияние генетических процессов и экологических отношений. Как раздел генетики эта наука опирается на мощную методологию генетического анализа и использует весь методический арсенал экологии. Выявление генетической компоненты экологических отношений определяет прикладные перспективы в использовании экологической генетики в практике регулирования этих отношений с целью защиты сельскохозяйственных растений и животных, использовании генетических ресурсов в селекции, охране генофонда человека от генетически активных факторов окружающей среды. Тем самым очерчиваются новые аспекты генетики человека и медицинской генетики.

Этим вопросам была посвящена первая школа молодых ученых по экологической генетике, проходившая в корпусе молекулярной генетики и молекулярной биологии БИНИИ С.-Петербургского государственного университета 22–27 июня 1998 г. Школа была организована Вавиловским обществом генетиков и селекционеров и кафедрой генетики и селекции СПбГУ при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

Лекции и дискуссии по актуальным проблемам экологической генетики и связанным с ними проблемам современной биологии способствовали дальнейшему развитию учебной магистерской программы “Экологическая генетика”, осуществляемой в последние годы на

кафедре генетики и селекции СПбГУ. У истоков этой программы стояла проф. М. М. Тихомирова, скончавшаяся в марте 1998 г. Соавтор и помощник М. М. Тихомировой доцент Л. В. Барабанова взяла на себя нелегкие обязанности директора школы и ответственного редактора настоящего выпуска “Исследований по генетике”.

### **Симбиогенетика и элементарные эколого-генетические модели**

Взаимопроникновение теоретических и прикладных аспектов экологической генетики демонстрирует такой ее раздел, как симбиогенетика. Эта область охватывает целый ряд проблем современной биологии: от симбиогенеза, характерного для системы эукариотической клетки, совмещающей черты прокариотической (митохондрии, пластиды и др. клеточные органеллы) и истинно эукариотической (цитоплазма) организации, до симбиотических отношений растений и почвенных микроорганизмов. Во взаимодействии сельскохозяйственных растений и клубеньковых бактерий выявлена целая система генов, управляющих симбиотическими отношениями как со стороны бактерий, так и со стороны растения [15, 20].

Генетический анализ может быть эффективно использован, если удастся выявлять так называемые элементарные признаки, на которые можно разложить любые признаки в общепринятом понимании этого термина. В то же время выявление элементарных признаков, наследуемых в соответствии с простейшими менделевскими схемами, представляет собой основную задачу и классического генетического анализа. Овладение такой методологией делает возможным управление численностью организмов, составляющих единые экосистемы, и самими экологическими отношениями, например в системах типа продуцент–потребитель.

Сложные отношения организмов разных видов в экосистемах обычно описывают как пищевые сети, реже их удается свести к пищевым цепям. Разнообразие источников питания каждого биологического вида обычно не позволяет представить взаимоотношения организмов-продуцентов и потребителей в столь простой форме. В исключительных случаях эти отношения можно выразить как последовательные этапы метаболических процессов, протекающие в организмах различных видов. Один из таких примеров — метаболизм стероидов, необходимых насекомым, а также некоторым паразитическим грибам (например, фитотфоре) и нематодам для их нормального развития.

Насекомые не умеют синтезировать предшественники собственного стероидного гормона — экдизона: эргостерин, холестерин и родственные им соединения. В природных условиях источниками незаменимых для насекомых стероидов служат растения, грибы, животные и др. организмы, которые умеют синтезировать незаменимые стероиды, входящие в состав их клеточных мембран и служащие предшественниками стероидных гормонов.

Плодовая мушка *Drosophila melanogaster* получает предшественники экдизона с пищей. Источником этих соединений служат обычные пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, активно развивающиеся на гниющих плодах. Поэтому дрожжи специально включены в рацион дрозофилы и составляют неотъемлемый компонент ее лабораторной питательной среды.

На основании этих представлений разработаны элементарные эколого-генетические модели: дрожжи–дрозофила [6, 12, 16] и растение–дрозофила [10], в которых использована возможность генетического модифицирования метаболизма стероидов у видов-продуцентов — дрожжей или сельскохозяйственных растений, что приводит к снижению их пи-

щевой ценности для вида-потребителя — дрозофилы. Селективными агентами для отбора мутантных клеток служат такие антиметаболиты стерина, как полиеновые антибиотики и некоторые фунгициды, действующим началом которых выступают ингибиторы стерина метаболизма [21].

Такой подход позволил разработать новый метод защиты сельскохозяйственных растений с применением клеточной селекции *in vitro*. Так получены формы табака, гороха, картофеля и томатов, снижающие плодовитость и задерживающие развитие дрозофилы. Методами газожидкостной хроматографии показано, что эти формы имеют измененный метаболизм стерина [11]. Отселектированные таким образом растения картофеля обладают повышенной устойчивостью к паразитическому грибу фитофторе (*Phytophthora infestans*).

Таким образом, метаболическая зависимость потребителя от продуцента позволяет путем несложных генетических процедур изменять метаболизм вида-продуцента и тем самым регулировать развитие и численность вида-потребителя. Подобный подход имеет несомненную перспективу в селекции растений и может служить альтернативой "войне на истребление", которую давно ведет человек против вредных насекомых, паразитических грибов и других организмов, наносящих вред сельскому хозяйству.

Система дрожжи-дрозофила позволила выявить влияние генетического контроля стероидогенеза вида-продуцента на генетические процессы: мутагенез, рекомбинацию, а также плодовитость и индивидуальное развитие вида-потребителя. Тем самым сделан существенный шаг к пониманию закономерностей микроэволюционного процесса в зависимости от конкретных экологических отношений [см. 12]. Таким образом, можно строго количественно подойти к анализу экологических взаимоотношений и их микроэволюционных последствий в типе членистоногих, неавтономных в своем развитии и тем не менее занимающих доминирующее положение в биосфере. Хорошее "знание" биохимии позволяет насекомым строить весьма сложные взаимоотношения в экосистемах, включая выработку токсинов для борьбы с конкурентами, на основании использования соответствующих экзогенных веществ как предшественников в осуществляемых биосинтезах [33]. Дальнейшее развитие области, которая получила название химической экологии [9], позволяет все более успешно применять генетические методы для контроля отношений в экосистемах.

## Устойчивость организмов к факторам окружающей среды и мутагенез

Генетический контроль устойчивости организмов к факторам окружающей среды, как биологического, так и абиотического происхождения, составляет существенный раздел экологической генетики. Специфические и неспецифические иммунные и другие защитные реакции, их разнообразие и механизмы исследуют у целого ряда объектов от высших растений до одноклеточных водорослей и от человека до насекомых. В последнем случае удается проследить эволюцию защитных реакций от общего адаптационного синдрома к развитию семейств защитных белков, специфически нейтрализующих определенные патогены [23].

Применительно к человеку этот раздел экологической генетики важен для медицины. При этом мы основное внимание уделяем устойчивости или предрасположенности человека к заболеваниям. Экологическая генетика человека, учитывает его биосоциальную сущность. На этой основе разрабатываются медицинские мероприятия, в которых принимается во внимание наследственная обусловленность многих заболеваний, влияние окружающей среды на симптомы заболеваний, генетически обусловленную индивидуальную чувствительность пациентов к медикаментозным воздействиям и т. д. Поэтому важны исследова-

ния в области геногеографии и генетики народонаселения, выявляющие географические тенденции в распространении аллелей определенных наследственных заболеваний или аллелей, обуславливающих обостренную реакцию на определенные факторы внешней среды. При этом имеет значение не только этнический (популяционный) и географический факторы, но и дифференциация городских и сельских условий [1].

Серьезную биосоциальную проблему составляет гетерогенность человеческих популяций по наследственно обусловленной чувствительности к загрязнению среды, стрессирующим факторам и производственным вредностям [2, 7]. В последнем случае возникает ряд социальных проблем, не имеющих до сих пор удовлетворительного решения. К их числу относятся возможная дискриминация по генетическим признакам при найме на работу, медицинском страховании и подобные им проблемы, имеющие как генетический (генетико-экологический), так и юридический аспекты.

В связи с этим возникла дискуссия о необходимости и правомочности создания индивидуального генетического паспорта, в котором уже могут быть отражены наиболее существенные генетические характеристики индивидуума, указывающие на наличие наследственных заболеваний, предрасположенности (чувствительности) к наиболее распространенным инфекциям и повреждающим воздействиям среды обитания. Такой документ в принципе может быть разработан с учетом ближайшей перспективы полного секвенирования генома человека и использования методов геномной дактилоскопии [2]. Большие сомнения вызывает правомочность подобного мероприятия с этической точки зрения, а также с точки зрения информационной безопасности. Не повлечет ли это за собой преступлений нового типа: информационного, или генетического, рэкета и шантажа?

В связи с этими проблемами не менее важен и вопрос об устойчивости патогенных микроорганизмов к внешним воздействиям, будь то действие лекарственных препаратов, физических факторов или иммунной системы человека. Проблема устойчивости микроорганизмов к внешним факторам, разрабатываемая на многих модельных системах от простейших и грибов до бактерий и вирусов, приводит нас к фундаментальным молекулярно-генетическим закономерностям. Речь идет о механизмах репликации и репарации генетического материала, поддержании его стабильности, зависимости генетических процессов от внешних факторов — так называемых генетически активных воздействий [см. 8]. Понимание роли внешних факторов в индуцировании изменчивости патогенных микроорганизмов и отборе их новых вариантов необходимо не только для успешной борьбы с уже известными инфекционными болезнями, но и для предсказания новых инфекций, ожидающих человека в будущем в результате технического “прогресса”.

Следует помнить, что многие факторы внешней среды, сами по себе не мутагенные, тем не менее эффективно модифицируют мутагенные воздействия. Один из таких факторов — повышенная температура, вызывающая существенное увеличение частоты мутаций у дрозофилы после ее рентгеновского облучения. Оказалось, что мутагенное последствие температуры всецело зависит от адаптации объекта к температурным воздействиям. Такая адаптация может складываться в онтогенезе и зависит от температуры выращивания дрозофилы [18]. Показана роль белков теплового шока в мутационном процессе, индуцированном облучением и последующими температурными воздействиями [19]. Очень удобными для этих исследований оказались линии дрозофилы, генетически различающиеся по термочувствительности и регуляции экспрессии генов теплового шока. Подобные исследования представляют особый интерес, поскольку белки теплового шока участвуют в неспецифической адаптации организма к различным “стресс”-факторам окружающей среды.

Мощным источником стрессов являются синэкологические отношения, т. е. отношения организма с биотическими факторами среды. Так известно, что запах во взаимоотно-



шениях грызунов выполняет функции своеобразного языка. Феромоны — летучие вещества, содержащиеся в моче этих животных, играют роль сигналов, вызывающих реакцию подчинения, агрессии и т. д. Пользуясь этими сигналами, старые самцы держат в подчинении самок и молодых самцов.

Запах взрослого самца как стрессирующий агент у домовых мышей при однократном воздействии на молодых самцов повышает частоту цитологических нарушений в сперматогенезе у молодых самцов: увеличивает частоту хромосомных aberrаций, появления аномальных сперматозоидов, а также доминантных летальных мутаций [3, 14]. Следовательно, контроль феромональных отношений у грызунов — многообещающий подход к изучению стресса в популяциях, контролю их численности [34]. Кроме того, данный подход исследует генетические последствия стресса, представляющего собой неотъемлемую часть жизни современного человека на изменения среды обитания.

### Генетическая токсикология

Непосредственное изучение генетических последствий факторов окружающей среды и прежде всего факторов антропогенного происхождения составляет содержание раздела экологической генетики, который носит название “генетическая токсикология”. Практическое значение генетической токсикологии определяется ее целями: выявления и устранения из окружающей среды генетически активных, прежде всего мутагенных, а также канцерогенных [13, 22] факторов.

Для обнаружения генетической активности внешних воздействий в настоящее время применяют широкий набор тестов с использованием различных объектов. Исходя из принципа биологической универсальности предупреждающим сигналом служит обнаружение генетической активности в экспериментах с любым из объектов. При этом используют: бактерии, дрожжи, аспергилл, нейроспору, дрозофилу, клетки растений или млекопитающих, не говоря уже о дорогостоящих экспериментах с мышами и другими животными. Набор критериев генетической активности тех или иных факторов также весьма разнообразен: генные мутации у микроорганизмов, как про-, так и эукариотических, позволяющие применять разные варианты селективных методов, индукция профагов у бактерий, хромосомные перестройки, выявляемые цитологически и генетически, индукция кроссинговера и генной конверсии, успешно исследуемые у низших и высших эукариотических организмов, микроядерный тест с клетками млекопитающих, летальные мутации у дрозофилы и др. [см. 13]. Большое разнообразие тест-систем и тест-объектов позволяет на фоне общей биологической универсальности процессов мутагенеза учитывать и специфику объектов.

Генетическую активность мутагенов, а также промутагенов, или потенциальных мутагенов, активируемых неспецифической монооксигеназой — цитохромом P450 в организме млекопитающих, традиционно изучают в тесте Эймза на мутагенез у сальмонеллы (*Salmonella typhimurium*), опосредованный метаболической системой хозяина. В качестве источника цитохрома P450 обычно используют фракцию S9 из гомогенатов печени мышей или крыс, у которых предварительно активируют синтез этого цитохрома [25].

Используемые системы тестирования генетической активности постоянно совершенствуются. Так, на кафедре генетики и селекции СПбГУ впервые была использована фракция S9 из печени кур, содержащая цитохром P450, для активации промутагенов *in vitro* в опытах с бактериями и дрожжами [35]. Использование активирующей смеси из печени кур имеет несомненные преимущества перед аналогичной общепринятой методикой с использованием печени мышей и крыс, поскольку цитохром P450 кур не нуждается в индукции,

имеет высокую удельную активность, не говоря уже о большом объеме материала, который может быть использован в эксперименте.

Использование зеленой водоросли *Chlamidomonas reinhardtii* в качестве тест-объекта генетической активности показало перспективность ее в изучении токсичности и мутагенности воды из природных и искусственных водоемов с разным уровнем антропогенного загрязнения. Эта тест-система, в частности, была использована для характеристики состояния водоемов Петродворца под С.-Петербургом [17].

Новые возможности для генетической токсикологии открывает разработка оригинального  $\alpha$ -теста, основанного на учете незаконного спаривания дрожжей-сахаромицетов вследствие временного (не наследственного) превращения типов спаривания:  $\text{MAT}_{\alpha} \rightarrow \text{MAT}_{\alpha}$ . Данная система позволяет фиксировать предмутационные изменения в локусе MAT, которые имеют четкое фенотипическое проявление [31]. В этой работе идентифицированы мутагенные свойства ряда канцерогенов, не обнаруживавших ранее генетической активности [30]. Модель незаконного спаривания дрожжей открывает перспективы поиска антимутагенов и антиканцерогенов, вмешивающихся в мутационный процесс, как до, так и после первичного повреждения генетического материала, но до фиксации этих повреждений как наследуемых изменений генов.

Наряду с фундаментальными проблемами разработки прогрессивных тест-систем (или систем тестов), чувствительных и универсальных по реактивности на генетически активные факторы, приходится учитывать и проблему здорового “консерватизма”. Это связано с необходимостью стандартизации системы тестов, сравнимости результатов, получаемых в разных лабораториях. При этом постоянно возникает вопрос о возможности перенесения получаемых результатов на человека, особенно с учетом возможности модификации мутагенного и канцерогенного ответа параметрами метаболической системы, нервной системы. В последнем случае особое внимание уделяется влиянию стресс-реакции на результаты мутагенных и канцерогенных воздействий [см. 7].

### **Прогнозирование и поиски путей предотвращения грядущих эпидемий**

Человек, изменяющий собственную среду обитания, часто создает дополнительные проблемы для окружающего его мира живых существ и для себя самого. Так, в настоящее время особенно в Европе большое внимание привлекает нейродегенеративное заболевание крупного рогатого скота, известное как “сумасшествие коров”, распространившееся в Англии и представляющее собой губчатую болезнь мозга этих животных. Аналогичные заболевания уже давно известны у человека: куру, болезнь Кройцфельда–Якоба, синдром Герштона–Штресслера–Шейнкера и смертельная бессонница, болезнь овец и коз, известная также как скрэпи. Инфекционным агентом во всех этих случаях является белок-прион, для которого в ряде случаев показана способность преодолевать межвидовой барьер. “Сумасшествие коров” представляет опасность и для людей, поскольку новая разновидность болезни Кройцфельда–Якоба у человека, появившаяся в последнее время, по молекулярно-биологическим характеристикам идентична губчатой болезни мозга крупного рогатого скота [24, 28]. Более двух десятков британцев, пораженные этим заболеванием, все несли остаток метионина в положении 129 полипептидной цепи белка  $\text{PrP}^{\text{C}}$ , представляющего собой непатогенный клеточный предшественник приона ( $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ). До недавнего времени варианты с метионином или валином в положении 129  $\text{PrP}^{\text{C}}$  считались примером нейтрального полиморфизма этого белка [36]. Возможность распространения эпизоотии губ-

чатой болезни мозга коров на людей и превращения ее в эпидемию представляет собой вполне реальный побочный результат воздействия человека на собственную среду обитания. При этом подразумевают в первую очередь новые технологии получения продуктов питания: переработки кормов, выращивания сельскохозяйственных животных. Распространение “коровьего бешенства” совпадает во времени с началом использования отходов говядины для получения мясокостной муки в качестве кормовой добавки для крупного рогатого скота [32], а также с изменением технологии ее приготовления. Многое остается неясным в механизме превращения нормального клеточного белка PrP<sup>C</sup> в прион PrP<sup>Sc</sup> и в его инфекционности. Большие трудности в исследовании проблемы прионов связаны со сложностью молекулярно-генетического изучения млекопитающих.

В последние годы агенты, аналогичные по целому комплексу свойств прионам человека и животных идентифицированы у одноклеточного эукариота — дрожжей-сахаромицетов [37]. В частности, показано, что давно известный у дрожжей цитоплазматический фактор [PSI] является продуктом ядерного гена *SUP35* [26] и представляет собой белок [29] — фактор терминации трансляции eRF-3 [38], для превращения которого в “прионную” форму необходимо участие шаперона, кодируемого дрожжевым геном *HSP104* [27].

Общепринятое сейчас представление о [PSI]-факторе как о прионе дрожжей делает их удобной моделью для изучения механизмов возникновения, сохранения и передачи прионов. Дрожжи представляют собой объект, дружелюбный по отношению к человеку как древнейший одомашненный микроорганизм. Кроме того, белки, подвергающиеся прионизации у человека (животных) и дрожжей, совершенно различны. Это служит дополнительной гарантией безопасности работы с данной моделью.

В этой вводной статье перечислены некоторые основные вопросы, обсуждавшиеся на школе по экологической генетике. В последующих статьях сборника некоторые из них получают более подробное освещение в изложении лекторов школы. Всем им большое спасибо за участие в этой работе.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балановская Е. В., Нурбаев С. Д. Пространственная изменчивость генофонда человека: геногеография и отбор // Наст. сборник. С. 104–116.
2. Баранов В. С. Гены “внешней среды” и мультифакториальные болезни // Наст. сборник. С. 118–123.
3. Даев Е. В. Феромональный контроль генетических процессов: исследования на домовый мыши (*Mus musculus* L.) // Генетика. 1994. № 30. С. 1105–1112.
4. Захаров И. А. Экологическая генетика и проблемы биосферы. Л., 1984. 31 с.
5. Инге-Вечтомов С. Г. Экологическая генетика. Что это такое? // Соросовский образов. журн. 1998. № 2. С. 59–65.
6. Инге-Вечтомов С. Г., Лучишкова Е. М. Почему лисички не червивеют? или Некоторые проблемы экологической генетики // Природа. 1992. № 1. С. 26–32.
7. Ингель Ф. И., Ревазова Ю. А. Модификация эмоциональным стрессом мутагенных эффектов ксенобиотиков у животных и человека // Наст. сборник. С. 86–103.
8. Квитко К. В. Генетический контроль устойчивости микроорганизмов к факторам окружающей среды // Наст. сборник. С. 60–66.
9. Козлов Ю. П. Химическая экология // Соросовский образов. журн. 1999. (В печати.)
10. Лутова Л. А., Бондаренко Л. В., Козырева О. Г., Инге-Вечтомов С. Г. Получение мутантов растений с измененным составом фитостериннов, обладающих устойчивостью к насекомым. 1. Создание лабораторной модели “Растение–насекомое” // Вестн. Ленингр. ун-та. Сер. 3. Биология. 1990. Вып. 2, № 10. С. 82–87.
11. Лутова Л. А., Левашина Е. А., Бондаренко Л. В., Байрамова Н. Л., Андронова Е. В., Инге-Вечтомов С. Г. Мутанты высших растений по биосинтезу стериннов // Генетика. 1992. Т. XXVIII, № 2. С. 129–136.

12. Лучникова Е. М. Изучение микроразволюционных процессов на эколого-генетических моделях с использованием дрозофилы // Наст. сборник. С. 44–51.
13. Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья // Под ред. С. Г. Инге-Вечтомова и В. В. Худолее. СПб., 1998. 171 с.
14. Новиков С. Н., Даев Е. В., Цапыгина Р. И. Действие летучих компонентов мочи на генеративную функцию неполовозрелых самцов домашней мыши *Mus musculus* L. // Докл. АН СССР. 1985. Т. 281. С. 1506–1508.
15. Проворов Н. А., Воробьев Н. И. Роль частотозависимого отбора в эволюции клубеньковых бактерий // Наст. сборник. С. 24–33.
16. Савицкий В. В., Лучникова Е. М., Инге-Вечтомов С. Г. Влияние метаболизма стероидов в системе дрожжи-дрозофила на частоту радиационно-индуцированной анеуплоидии в ооцитах *Drosophila melanogaster* // Генетика. 1985. Т. XXI, № 7. С. 1135–1142.
17. Столбова А. В., Александрова Н. Н., Наконечный Ю. В., Тугаринов В. В., Мирная О. Н. Оценка токсичности и генетической активности факторов водной среды с использованием одноклеточной зеленой водоросли *Chlamydomonas reinhardtii* // Вестн. С.-Петерб. ун-та. 1995. Вып. 4, № 24. С. 111–115.
18. Тихомирова М. М., Тулицына Л. С. Судьба потенциальных повреждений хромосом в мутационном процессе // Генетика. 1983. Т. 19. С. 789–795.
19. Тихомирова М. М., Ватти К. В., Мамон Л. А., Барабанова Л. В., Куцкова Ю. А. Механизмы, обеспечивающие устойчивость генетического материала клетки к стрессовым воздействиям // Генетика. 1994. Т. 30. С. 1097–1104.
20. Тихонович И. А. Микробы и растения: молекулярный диалог в ризосфере // Наст. сборник. С. 11–23.
21. Ходжайова Л. Т. Генетика устойчивости растений к болезням: проблемы и модели // Наст. сборник. С. 34–43.
22. Худолее В. В. Канцерогены: характеристики, закономерности, механизмы действия // Наст. сборник. С. 67–85.
23. Черныш С. Т., Гордя Н. А., Филатова Н. А. Протекторные механизмы насекомых: темпы молекулярной и фенотипической эволюции // Наст. сборник. С. 53–61.
24. Almond J., Pattison J. Human BSE // Nature. 1997. Vol. 389. P. 437–438.
25. Ames B.N., McCann Y., Yamasaki E. Method for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test // Mutation Res. 1975. Vol. 31. P. 347–357.
26. Chernoff Yu. O., Derkach I. L., Inge-Vechtomov S. G. Multicopy SUP35 gene induces *de-novo* appearance of psi-like factors in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // Curr. Genet. 1993. Vol. 24. P. 268–270.
27. Chernoff Yu. O., Lindquist S. L., Ono B.-I., Inge-Vechtomov S. G., Liebman S. W. Role of the chaperone protein Hsp104 in propagation of the yeast prion-like factor [PSI<sup>+</sup>] // Science. 1995. Vol. 268. P. 880–884.
28. Collinge J., Sidle K. C. L., Meads J., Ironside J., Hill A. F. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of “new variant” CJD // Nature. 1996. Vol. 383. P. 685–690.
29. Derkach I. L., Chernoff Yu. O., Kushnirov V. V., Inge-Vechtomov S. G., Liebman S. W. Genesis and variability of prion-like [PSI] factors in *S. cerevisiae* // Genetics. 1996. Vol. 144. P. 1375–1386.
30. Inge-Vechtomov S. G., Pavlov Y. I., Noskov V. N., Karpova T. S., Repnevskaya M. V., Khromov-Borisov N. N., Chekuolene J., Chitavichus D.B. Tests for genetic activity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*: study of forward and reverse mutations, mitotic recombination and illegitimate mating induction // Progress in Mutation Res./Eds J. Ashby, F. J. de Serres. Elsevier, Amsterdam. 1985. Vol. 5. P. 243–253.
31. Inge-Vechtomov S. G., Repnevskaya M. V. Phenotypic expression of primary lesions of genetic material in *Saccharomyces* yeast // Genome. 1989. Vol. 31. P. 497–502.
32. Marsh R. F. Bovine spongiform encephalopathy: a new disease of cattle? // Arch. Virol. 1993. Suppl. 7. P. 255–259.
33. Meinwald J., Eisner T. The chemistry of fyletic dominance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 14–18.
34. Novikov S. N. The genetics of pheromonally mediated intermale aggression in mice: Current status and prospects of the model // Behavior Genetics. 1993. Vol. 23. P. 505–508.
35. Pavlov Y. I., Khromov-Borisov N. N., Shevchenko L. P., Alekseevitch L. A., Inge-Vechtomov S. G. Comparisons of the promutagen-activating capacity of S9 liver preparations from mouse and chicken using *in vitro* test with *Salmonella* and Yeast // Mutation Res. 1984. Vol. 140. P. 75–79.
36. Prusiner S. Molecular biology and pathogenesis of prion diseases // TIBS. 1996. 21-December. P. 482–487.
37. Wickner R. B. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae* // Science. 1994. Vol. 264. P. 566–569.
38. Zhouravleva G., Frolova L., Le Goff X., Le Guillec R., Inge-Vechtomov S. G., Kisselev L., Philippe M. Termination of translation in eukaryotes is governed by two interacting polypeptide chain release factors eRF1 and eRF3 // The EMBO J. 1995. Vol. 14. 4065–4072.